



## Araştırma Makalesi | Research Article

# TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF HEART RATE VARIABILITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

 Mesut Güngör<sup>1\*</sup>,  Osman Başpınar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. <sup>2</sup>Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye.



### Öz

**Amaç:** Kalp hızı değişkenliği (KHD) kalbin nöral aktivitesini değerlendiren non invaziv bir indekstir. Diyabetli yetişkinlerde çeşitli kalp hızı değişkenliği anormallikleri tespit edilmiştir. Bununla birlikte diyabetli çocuklarda KHD konusunda az sayıda veri vardır.

**Yöntem:** Bu çalışmada 12 sağlıklı çocuk ve 18 diyabetli çocuğun pediatrik kardiyoloji ünitesinde daha önceden var olan Holter monitorizasyon kayıtlarından KHD değerlendirildi. Çalışma ve kontrol grubunda 6 zaman bağımlı; (ortalama NN intervalleri, NN intervallerinin standart deviasyonu (SDNN), NN intervallerinin standart deviasyonlarının ortalaması (SDANN), SDNN indeksi, ardışık normal NN intervalleri arasındaki farkların karekökü (RMSSD), 50 milisaniyeyi aşan ardışık NN intervalleri arasındaki farkın yüzdesi (PNN50)) ve 3 frekans bağımlı; VLF (Very low frequency), LF (Low frequency) ve HF (High frequency), parametre değerlendirilerek KHD analizleri yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda çalışma grubunda RMSSD, SDNN indeksi ve SDDSD parametrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulundu. Ancak frekans bağımlı analizlerde anlamlı bir fark görülmüdü.

**Sonuç:** Sonuç olarak asemptomatik diyabetik otonomik nöropati çocuklarda KHD kardiyak otonomik nöropatiye işaret edebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Tip 1 diyabetes mellitus, kalp hızı değişkenliği, diyabetik otonom nöropati

### ABSTRACT

**Objective:** Heart rate variability (HRV) is a noninvasive index of the neural activity of the heart. Although it is also influenced by the sympathetic activity of the heart, HRV is essentially determined by the vagal stimulation of the heart. Several HRV abnormalities have been described in adults with diabetes mellitus. However, there are few data on HRV in children with diabetes mellitus.

**Methods:** In this study, HRV was evaluated from preexisting Holter monitoring records in pediatric cardiology unit of 12 healthy children and 18 diabetic children. All had 12 channel electrocardiography and normal standard cardiac calculating six time-domain (mean N-N interval (NN), standard deviation of the N-N intervals (SDANN), SDNN indexes, RMSSD, PNN50), and three frequency-domain (low frequency [LF], high frequency [HF] and very low frequency (VLF) indexes. In the analysis of the diabetic and control population we found statistically differences in RMSSD, SDNN and SDDSD parameters.

**Results:** In our study, significant differences were found in RMSSD, SDNN index and SDDSD parameters in the study group compared to the control group. However, there was no significant difference in frequency dependent analysis.

**Conclusion:** Our results HRV can be interpreted as evidence of cardiac autonomic neuropathy in diabetic children with asymptomatic diabetic autonomic neuropathy.

**Keywords:** Type 1 diabetes mellitus, heart rate variability, diabetic autonomic neuropathy

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Mesut Güngör; Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (532) 590 98 24 e-posta/e-mail: dr.mesutgungor@gmail.com

Başvuru/Submitted: 19.05.2020

Kabul/Accepted: 07.06.2020

Online Yayın/Published Online: 27.06.2020



## Giriş

Tip 1 diyabet, çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklarından biridir ve insülin üreten pankreatik beta hücrelerindeki yıkıma bağlı olarak ortaya çıkan insülin eksikliğinin bir sonucudur.<sup>1,2</sup> Tip 1 diyabetli hastaların tedavisi kadar uzun dönemde ortaya çıkan ikincil komplikasyonların takibi de önem arz etmektedir.<sup>3</sup> Bu komplikasyonlar temel olarak makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Nefropati, retinopati, periferik nöropati ve otonom nöropati önemli mikrovasküler komplikasyonlardır. Semptomatik diyabetik nöropati (periferik veya otonom), çocuk ve adölesanlarda sık görülmemektedir. Asemptomatik vakalar için diyabetin başlangıcının 5. yılından sonra yıllık aralarla sinir iletim hızı değerlendirilerek nöropati gelişiminin takibi yapılmaktadır.

Kalp hızı değişkenliği (KHD), kalbin nöral aktivitesini değerlendiren non-invaziv bir indekstir.<sup>4,5</sup> Sinüs hızında zaman içinde meydana gelen sıklık değişiklikleri ya da ortalama kalp hızı etrafındaki kalp hızı dalgalanmaları tanımlamaktadır. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi verir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarla ani kardiyak ölümlerle otonom sinir sistemi arasında belirgin ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>6</sup> Diğer bir deyişle, artmış sempatik aktivite ya da azalmış parasempatik aktivite ile ölümcül aritmilere eğilim arasında yakın bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte diyabetli çocuklarda KHD konusunda az sayıda veri mevcuttur.<sup>7</sup>

Yirmi dört saatlik elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarında her iki R dalgası arası bir NN aralığı olarak kabul edilmekte ve gün içindeki NN aralığı zamanlarındaki değişiklikler kalp hızı değişkenliği olarak tarif edilmektedir. Kalp hızı değişkenliği zaman alanlı ve frekans alanlı ölçümler şeklinde 2 kısımda incelenmektedir. Zaman alanlı yöntemde istatistiksel ve geometrik ölçümler yapılmaktadır. Frekans alanlı ölçümler ise, gücün hangi frekanslarda dağıldığı ile ilgili bilgi vermektedir. Çalışmanın amacı 24 saatlik Holter değerlendirmesi ile saptanan KHD parametrelerinin asemptomatik vakaların erken tanınmasına etkinliğinin değerlendirilmesidir.

## Yöntem

Hastanemiz pediatrik kardiyoloji ünitesindeki Holter monitorizasyon kayıtlarından tip 1 diyabetes mellitus tanısı olan ve Holter monitorizasyon kayıtları daha önceden yapılmış olan hastalar listelendi. Bu şekilde kaydı bulunan yaşları 2 ile 18 yaş arasında değişen 18 hasta saptandı. Bunların tip 1 DM tanısıyla ilgili veriler hastanemizin dosya kayıtlarından çıkarıldı. Ayrıca baş dönmesi, senkop gibi nedenlerle pediatrik kardiyoloji ünitesine başvuran ve yapılan Holter monitorizasyon değerlendirmeleri normal çıkan 12 hasta da listelendi. Bu hastalar sağlıklı popülasyon kabul edilerek, diyabetik hastalarla kıyaslandı.

Holter izleminde "Holter WIN-PV plus" yazılımı kullanıldı. Holter kayıtları artefaktların değerlendirme dışı bırakılması için manuel olarak yeniden değerlendirildi ve ardından otomatik olarak zaman alanlı ve frekans alanlı parametreleri belirlendi. Değerlendirmeler için sırasıyla 24 saatlik SDNN (Standart deviation of NN intervals: RR intervallerinin standart sapması), SDANN (Standart deviation of averages of NN intervals in all 5-minutes segments: Kayıtlardaki tüm 5 dakikalık segmentlerdeki RR intervallerinin ortalamasının standart sapması), pNN50 (Percentage of adjacent intervals whose difference is higher than 50 ms: 50 ms'den uzun farklılık gösteren bitişik RR intervallerinin yüzdesi), RMSSD (Root mean square of consecutive differences between adjacent NN intervals: Ardışık RR intervalleri arasındaki farkları kare kökü) parametreleri ve frekans bağımlı ölçümlerde VLF (Very low frequency), LF (Low frequency) ve HF (High frequency) parametreleri değerlendirildi. Tüm kayıtlar Rozinn marka scanner S4 versiyonu ile analiz edildi. Tüm QRS kompleksleri bilgisayar tarafından analiz edildikten sonra dosyalandı ve tekrar gözden geçirildi. Daha sonra bu QRS kompleksleri ana belleğe dosyalanarak kaydedildi. Yirmi dört saatlik KHD hesaplandı ve 20 saatin üstündeki kayıtlar analiz edilebilir ölçümler olarak kabul edildi.

## Verilerin Analizi

Çalışılan parametrelerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows (Microsoft, USA) istatistik programı kullanıldı. Kruskal-Wallis, one-way Anova ve alt testlerde de ki-kare testi kullanılarak gruplar karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerin tümünde 0,05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 18 hastanın yaş ortalaması 9,056±3,7 yıl (2-17 yıl), kontrol grubunun yaş ortalaması 8,5±4,5 yıl (3-15 yıl) bulundu. Hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama yaşları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Hasta grubunun ortalama diyabet takip süresi 3,33±2,77 yıl (1-10 yıl) olduğu görüldü. Hasta grubunda ortalama açlık kan şekeri düzeyi 227±38 mg/dL, ortalama HbA1C düzeyleri %10,2±3 saptandı (Tablo 1). Kalp hızı değişkenliği analizlerinde toplam vuru sayısı hasta grubunda 138220±22257 (89172-183765) iken; kontrol grubunda 129448±22807 (94567-167439) olarak bulundu. İki grup arasında toplam vuru sayısı bakımından istatistiksel bir fark olmadığı görüldü.

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	Hasta grubu n=18	Kontrol grubu n=12	P
Yaş	9±3,7	8,5±4,5	0,758
Vuru sayısı	138220,6±22257,9	129448,4±22807	0,304
HbA1C	10,2±3,0	Bakılmadı	
Açlık kan şekeri	227±38	Normal	
Ekokardiyografi	Normal	Normal	

Hasta ve kontrol grubundaki analizlerinin KHD karşılaştırılmasında; zaman bağımlı ölçümlerde SDNN, SDANN, RMSSD, SDNN indeksi, SDD, NN50 ve pNN50 parametreleri değerlendirildi ve zaman bağımlı ölçümlerde RMSSD için  $p=0,023$ , SDNN indeksi için  $p=0,045$ , SDD için  $p=0,023$  saptandı ve bunlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Tablo 2). Frekans bağımlı ölçümlerde VLF (Very low frequency), LF (Low frequency) ve HF (High frequency) parametreleri değerlendirildi ve frekans bağımlı analizlerde  $p$  değerlerinin tümü  $0,05$ 'in üzerinde bulunduğundan hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol grubu analizlerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
SDNN	119,72±41,06	151,25±64,6	0,114
SDANN	24,72±9,41	34,75±17,4	0,051
RMSSD	47,83±23,6	77,75±44,3	<b>0,023</b>
SDNN indeksi	55,22±23,08	77,58±35,3	<b>0,045</b>
SDD	47,83±23,6	77,75±44,3	<b>0,023</b>
NN50	19353,39±11578,4	26851,08±15447,01	0,140
pNN50	15,71±19,9	19,04±15,8	0,633

## Tartışma

Tıp 1 diyabet tüm dünyada çocukluk çağının en önemli kronik hastalıklarından biridir. Birçok organda mikro ve makrovasküler değişiklikler gözlenmektedir. Uzun dönem komplikasyonlar arasında otonom nöropati az semptom vermesi ve ön görülmesi güç ölümcül komplikasyonlara yol açması nedeni ile ayrı bir yer tutar.<sup>8</sup> Sıklıkla asemptomatik seyreden bu tabloda kalp hızı değişkenliğinde azalma ilk bulgudur. Kalp hızı değişkenliği parametreleri diyabetik otonom nöropatiyi (diabetic autonomic neuropathy: DAN) saptamada basit ve non-invaziv bir test olması nedeniyle öne çıkmaktadır.

Otonom nöropatinin görülme sıklığı kötü kontrollü diyabetlerde ve diyabet başlangıcından sonra uzun yıllar geçen hastalarda artmaktadır. Kim ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada obez olmayan genç yetişkinlerde DAN sıklığı %12,6 saptanmıştır.<sup>9</sup> Aynı çalışmada yaş, cinsiyet, HbA1C düzeyi ve diyabet süresinin uzunluğunun DAN gelişimi için anlamlı risk faktörü olmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde Valensi ve arkadaşlarının çalışmasında da kötü glisemik kontrol ile kardiyak otonomik fonksiyon testleri arasında ilişki gösterilememiştir.<sup>10</sup> Çalışmamızda diyabetik hasta popülasyonun ortalama HbA1C düzeyi  $10,3\pm 3$  saptanmıştır. Yüksek HbA1C düzeyi nedeni ile kötü kontrollü diyabet olarak kabul edilebilecek hasta popülasyonu ile yaptığımız KHD analiz çalışmasında kardiyak otonomik nöropati varlığını değerlendirmeyi amaçladık ve zaman bağımlı KHD analizlerinden RMSDD, SDNN indeksi ve SDD değerlerinde çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptadık. Biz yüksek HbA1C seviyelerinin DAN için risk

faktörü olduğu kanısındayız. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma Hb1Ac'nin frekans bağımlı KHD parametreleri üzerinde en etkili faktör olduğunu göstermiştir.<sup>11</sup> Ancak bizim çalışmamızda zaman bağımlı KHD parametreleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır. Literatür bilgileri ışığında hangi parametrenin daha erken belirleyici olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Biz zaman bağımlı parametrelerin erken dönemde daha hassas olduğu kanısındayız.

Bu çalışma sınırlı sayıda hastada, nispeten kısa zaman aralığında yapılmıştır. Hasta sayısının azlığı ve takip süresinin kısa olması çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ancak mevcut verilerin sunulması, daha sonraki daha kapsamlı ve uzun soluklu çalışmalar için öncül bir kaynak teşkil edebilecektir.

Sonuç olarak, diyabetik otonom nöropati, başlangıcından itibaren uzun süre asemptomatik seyretmesi ve mortalite sebebi olması nedeni ile diyabetik hasta popülasyonunda önemini korumaktadır. Tüm eğitim ve yeni tedavi protokollerine rağmen en güncel yayınlarda her 10 diyabetliden birinin risk grubunda olduğunu ortaya koymuştur. Otonom nöropati açısından diyabetin süresine ek olarak kötü kontrolün de belirleyici olduğunu düşünüyoruz. Hastalığın erken tanınmasında ve takibinde KHD analizi testleri önemlidir ancak hangi parametrelerin daha etkin bir yöntem olduğu hala tartışmalıdır. Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin öngörüsünün değeri, diyabetes mellitus gibi otonom nöropati gelişebileceği öngörülen hasta gruplarında; uzun dönem takip ve KHD'nin tekrarlayan analizleri ile daha da iyi anlaşılacağı düşünülmektedir.

## Açıklamalar

Bu çalışma Mesut Güngör tarafından, 2005 yılında Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bitirme tezi olarak yapılmıştır. Ankara'da 13-15 Temmuz 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilen 'International Symposium on Academic Studies in Health and Sport Sciences' isimli sempozyumda sözlü sunum olarak sunulmuştur.

## Etik Standartlara Uygunluk

Bu çalışma, etik standartlara uygun olarak yapılmıştır. 2005 yılında yapılan bu çalışmada geriye dönük hasta kayıtları gerekli idari izinler alınarak kullanılmıştır. Çalışma nedeniyle hiçbir hasta kliniğe çağırılmamış ve hiçbir hastaya çalışma amacıyla tetkik veya herhangi bir değerlendirme yapılmamıştır. Bu hastaların zaten var olan Holter monitorizasyon kayıtları üzerinden KHD analizi uygulanmıştır. Diyabetik hastaların laboratuvar verileri Holter monitorizasyon yapılan döneme en yakın tarihteki hastanede kayıtlı tetkikler baz alınarak analize dahil edilmiştir.

## Çıkar Çatışması

Yazarların kendi arasında ve çalışmayla ilgili olabilecek herhangi bir kişi veya kurumla bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Yazar Katkısı

Yazarlar çalışmaya eşit oranda katkı sunmuşlardır.

### Finansal Destek

Çalışma için herhangi bir kişi veya kurumdan finansal destek alınmamıştır.

### Teşekkür

Bu çalışmada rehberliği için Prof. Dr. M. Yavuz Coşkun'a teşekkür ederiz.

### Kaynaklar

1. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:481-497. doi:10.1016/j.ecl.2010.05.011
2. Acharjee S, Ghosh B, Al-Dhubiab BE, Nair AB. Understanding type 1 diabetes: etiology and models. *Can J Diabetes.* 2013;37:269-276. doi:10.1016/j.jcjd.2013.05.001
3. Monti MC, Lonsdale JT, Montomoli C, Montross R, Schlag E, Greenberg DA. Familial risk factors for microvascular complications and differential male-female risk in a large cohort of American families with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4650-4655. doi:10.1210/jc.2007-1185
4. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:63-79.
5. Berntson GG, Bigger Jr JT, Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997;34:623-648. doi:10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x
6. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2018;13(4):e0195166. doi:10.1371/journal.pone.0195166
7. Jaiswal M, Fingerlin TE, Urbina EM, et al. Impact of glycemic control on heart rate variability in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15:977-983. doi:10.1089/dia.2013.0147
8. Sessa F, Anna V, Messina G, et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging (Albany NY).* 2018;10:166-177. doi:10.18632/aging.101386
9. Kim HY, Jung HW, Lee YA, Shin CH, Yang SW. Cardiac autonomic neuropathy in nonobese young adult with type 1 diabetes. *Ann pediatr Endocrinol Metab.* 2019;24(3):180-186. doi:10.6065/apem.2019.24.3.180
10. Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: Influence of diabetes duration, obesity and microangiopathic complication-The French multicenter study. *Metabolism.* 2003;52:815-820. doi:10.1016/s0026-0495(03)00095-7
11. Chen SR, Lee YJ, Chiu HW, Jeng C. Impact of glycemic control, disease duration, and exercise on heart rate variability in children with type 1 diabetes mellitus. *J Formos Med Assoc.* 2007;106:935-942. doi:10.1016/S0929-6646(08)60064-9